

Aflibersepti

Zaltrap 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, Sanofi-Aventis groupe

Aflibersepti on verisuonten uudiskasvua estävä lääke, jota käytetään levinneen perä- ja paksusuolisyövän hoitoon yhdessä irinotekaania, 5-fluorourasiilia ja foliinihappoa sisältävän solunsalpaajahoidon (FOLFIRI) kanssa.

Kolorektaalisyöpä eli perä- ja paksusuolisyöpä on Suomen kolmanneksi yleisin syöpätyyppi miehillä ja toiseksi yleisin naisilla. Vuonna 2011 todettiin yhteensä 2 799 uutta kolorektaalisyöpää. Varhaisvaiheessa todetun ja hoidetun kolorektaalisyövän ennuste on melko hyvä, mutta levinnyttä syöpää sairastavien 5 vuoden elossaolo-osuudeksi on arvioitu vain 12 %. Toteamishetkellä yli puolet kolorektaalisyövistä on paikallisesti levinneitä tai etäpesäkkeisiä.

Kolorektaalisyövän hoito on monen erikoisalan yhteistyötä. Se, miten yleislääkäri, tähystyksen tekijä ja radiologi ovat potilaan tutkineet, miten kirurgi on tehnyt leikkauksen, miten radiologi on määrittänyt levinneisyyden ja miten patologi on kasvaimen tutkinut, vaikuttaa potilaan ennusteeseen ja siihen, suositellaanko potilaalle liitännäishoitoa ja jos, niin millaista. Levinneen kolorektaalisyövän hoidolla pyritään lievittämään taudin aiheuttamia oireita ja estämään edelleen sen leviäminen. Hoitokäytännöksi on vakiintunut solunsalpaajahoido, ja hoito-ohjelmia käytetään muun muassa FOLFIRI- ja FOLFOX-yhdistelmiä. Myös leikkaus, endoskooppiset toimenpiteet ja sädehoito voivat kuulua hoitoihin. Uusista lääkkeitä kliinisessä käytössä etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoidossa ovat epidermaalisen kasvutekijän estäjät setusimabi ja panitumumabi sekä angiogeneesiä estäjä bevasitumabi.

Zaltrap on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä irinotekaania/5-fluorourasiilia/foliinihappoa sisältävän solunsalpaajahoidon (FOLFIRI) kanssa levinneen kolorektaalisyövän hoitoon aikuisille, joiden tauti on resistentti oksaliplatiinia sisältävälle hoidolle tai on edennyt sen jälkeen. Suositeltu annos on 4 mg/kg infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana ennen FOLFIRI-hoitoa. Tämä hoitajakso toistetaan 2 viikon välein, kunnes sairaus etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa sivuvaikutusten vuoksi.

Farmakologia

Aflibersepti on uusi angiogeneesiä estävä rekombinantti fuusioproteiini, jossa ihmisen endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptorien 1 ja 2 solunulkoisten domeenien tätä kasvutekijää sitovat osat on yhdistetty ihmisen IgG1:n Fc-osaan. Aflibersepti toimii VEGF-A-, VEGF-B- ja istukkakasvutekijä- eli PlGF-ligandien sitoutuvana liukoosena valeresseptorina, jolla on suurempi affiniteetti kuin vastaavilla luontaisilla reseptoreilla. Aflibersepti sieppaa endogeenisen ligandin ja estää sitä sitoutumasta vastaavaan reseptoriin, jolloin reseptorivälitteinen signaalin muodostus estyy. Aflibersepti salpaa VEGF-reseptorien aktivoitumisen ja estää endoteelisolujen lisääntymisen, jolloin kasvaimen hapen- ja ravinteidensaannista huolehtivien uudissuonien kasvu estyy.

Suositusannoksilla vapaan afliberseptin pitoisuudet olivat toiseen hoitajaksoon mennessä lähes vakaan tilan luokkaa, eikä kumulointumista juurikaan tapahtunut. Vapaan afliberseptin jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 8 l. Proteiinina se hajoaa oletettavasti pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi. Vapaa aflibersepti eliminoituu lähinnä sitoutumalla endogeeniseen VEGF-tekijään. Kuten muutkin suuret proteiinit, sekä vapaa että sitoutunut aflibersepti eliminoituvat todennäköisesti muiden biologisten mekanismien, kuten proteolyttisen katabolian kautta. Yli 2 mg/kg:n annoksilla vapaan afliberseptin puhdistuma oli noin 1,0 l/vrk ja terminaalinen puoliintumisaika 6 vrk.

Teho

Zaltrap-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen kolorektaalisyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet oksaliplatiinipohjaista hoitoa. Yhteensä 1 226 potilasta satunnaistettiin saamaan FOLFIRI-hoidon kanssa joko Zaltrap-valmistetta (n = 612) tai lumelääkettä (n = 614). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Hoito stratifioitiin ECOG-toimintakykylokan (0, 1 tai 2) ja aiemman bevasitumabihoidon (kyllä/ei) mukaan.

Tutkimuksessa Zaltrap-hoidon yhdistäminen FOLFIRI-hoitoon pidensi kokonaiselossaoloaika (mediaani, kk) merkittävästi verrattuna lume-/FOLFIRI-hoitoon. Tutkimusryhmässä kokonaiselossaoloaika oli 13,50 kk (95 %:n luottamusväli 12,52–14,95), kontrolliryhmässä taas 12,06 kk (11,07–13,08); stratifioitu HR (hazard ratio, kokonaiseloonjäämisen riskisuhde) oli 0,817 (0,714–0,935; p = 0,0032). Myös taudin etenemisvapaa elinajan piteni merkittävästi ja oli Zaltrap-/FOLFIRI-ryhmässä 6,90 kk (6,51–7,20) ja lume-/FOLFIRI-ryhmässä 4,67 kk (4,21–5,36); stratifioitu HR oli 0,758 (0,661–0,869, p = 0,00007). Kokonaisvasteprosentti oli Zaltrap-/FOLFIRI-ryhmässä 19,8 % ja pelkkää FOLFIRI-hoitoa saaneilla 11,1 % (p = 0,0001). Alaryhmäanalyytit (ikä, sukupuoli, etäpesäkkeiden sijainti vain maksassa, hypertensioanamneesi ja affisioituneiden elinten määrä) ja analyytit muilla toissijaisuuttajilla tukivat pääsääntöisesti primäärianalyysejä ja osoittivat, että Zaltrap-/FOLFIRI-hoidolla saavutettiin parempi hoitovaste kuin pelkällä FOLFIRI-hoidolla.

Haittavaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset Zaltrap-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla (ilmaantuvuus ≥ 20 % ja vähintään 2 % kontrollia suurempi) olivat leukopenia, ripuli, neutropenia, proteinuria, maksa-arvojen suureneminen, stomatiitti, uupumus, trombosytopenia, hypertensio, painon lasku, ruokahalun heikkeneminen, nenäverenvuodot, vatsakipu, dysfonia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ja päänsärky. Yleisimmin ilmoitettuja, asteen 3–4 reaktioita (≥ 5 %), olivat neutropenia, ripuli, hypertensio, leukopenia, stomatiitti, uupumus, proteinuria ja voimattomuus. Yleisimpiä hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia, joita ilmeni ≥ 1 %:lla, olivat verisuonistoon kohdistuneet haittavaikutukset, kuten hypertensio, infektiot, voimattomuus tai uupumus, ripuli, nestehukka, stomatiitti, neutropenia, proteinuria ja keuhkoembolia.

Pohdinta

Zaltrap on uusi lääke aikuisten levinneen ja aikaisemmin hoidetun kolorektaalisyövän hoitoon silloin, kun tauti on resistentti oksaliplatiinia sisältävälle hoidolle tai kun tauti on edennyt oksaliplatiinia sisältävän hoidon jälkeen. Tutkimuksessa Zaltrap-/FOLFIRI-hoitoon liittyi haittavaikutuksia, joista osa oli niin vakavia, että hoito jouduttiin keskeyttämään. Hoito pidensi kuitenkin merkittävästi potilaiden kokonaiselinaikaa ja tautivapaata elinaikaa, mikä katsottiin kliinisesti haittoja merkittävämmäksi.

Taina Methuen
Yliääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 9.4.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Suomen Syöpärekisteri. www.cancer.fi/syoparekisteri.

Cunningham D, ym. Colorectal cancer. Lancet 2010; 375(9719): 1030–47.

Österlund P, ym. Kolorektaalisyövän hoito on monen erikoisalan yhteistyötä. Duodecim 2006; 222(22): 2669–71.

HYVÄ TIETÄÄ

Zaltrap-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 1.2.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.
